

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Терапии ИПО

РЕФЕРАТ

В12-дефицитная анемия

Выполнил: врач-ординатор

кафедры терапии ИПО

Ямкина Я. Е.

Красноярск 2021

1. Краткая информация

Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В12-дефицитная анемия (мегалобластная анемия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона-Бирмера), характеризуется прогрессирующей гиперхромной, макроцитарной анемией, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, мегалобластным эритропоэзом и морфологическими аномалиями других ростков кроветворения в костном мозге; в отличие от других анемий, В12-дефицитная анемия часто ассоциируется с развитием патологических психо-неврологических симптомов (фуникулярный миелоз) [1–4].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дефицит витамина В12 приводит к нарушению синтеза тимидина и метаболизма жирных кислот, что, в свою очередь, имеет следствием нарушение синтеза ДНК, накопление токсичного для нервных клеток метаболита - метилмалоновой кислоты, и уменьшению содержания миелина в нервных волокнах. Клиническими проявлениями В12 дефицита служат многочисленные нарушения в кроветворной, нервной и эндокринной системе, атрофия слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и развитие характерной клиники фуникулярного миелоза.

Основная причина развития дефицита витамина В12 – нарушение его всасывания в кишечнике. Parietalные клетки тела и дна желудка секретируют белок, т.н. «внутренний фактор Кастла» (открыт W.Castle в 1930), необходимый для всасывания витамина В12 (кобаламин, «внешний фактор»). Образование стойкого комплекса «кобаламин - внутренний фактор Кастла» начинается в щелочной среде 12-перстной кишки, далее всасывание витамина В12 происходит в тонком кишечнике, в основном, в подвздошной кишке, где локализуется кубулин - специфический белок-рецептор для «внутреннего фактора». В процессе всасывания «комплекс» распадается, витамин В12 проникает через стенку тонкой кишки в кровоток, где связывается с транскобаламином, который доставляет его клеткам-потребителям, в том числе клеткам костного мозга и печени.

К нарушению всасывания витамина В12 могут приводить следующие патологические процессы:

- снижение продукции или отсутствие «внутреннего фактора Кастла» вследствие наличия аутоантител к нему или к париетальным клеткам желудка, другие атрофические гастриты, резекция желудка;
- заболевания тонкой кишки (хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания, опухоли, в том числе лимфомы);
- конкурентное поглощение (дивертикулез с изменением флоры, дифиллоботриоз, синдром «слепой петли» при анастомозе тонкой кишки);
- заболевания поджелудочной железы, способствующие повышению кислотности кишечного содержимого (опухоль с образованием гастрина, синдром Золлингера-Эллисона),
- длительный прием некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонной помпы, метформин и др.) [5,6]

Алиментарный дефицит витамина В12 может развиваться у лиц, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты. Все вышеперечисленные факторы-риска развития дефицита кобаламина необходимо учитывать у пациентов, имеющих наследственные формы гемолитических анемий.

У детей основными причинами дефицита В12 являются:

- снижение поступления витамина В12 с питанием (у грудных детей, чьи матери имеют дефицит витамина В12 или соблюдают строгую вегетарианскую диету [2,7]
- снижение всасывания (дефицит внутреннего фактора Кастла, резекция желудка, нарушение всасывания в подвздошной кишке вследствие врожденных болезней тонкого кишечника, резекции кишечника)
- повышенные потери цианокобаламина в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки)
- врожденные генетические дефекты, приводящие к нарушению транспорта витамина В12 [8–10].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В12 -дефицитная анемия является одной из самых распространенных анемий, частота выявления которой варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина В12 обнаруживают у одного из 50 человек, а после 70 лет - у каждого 15-ого. В соответствии с этим, в некоторых странах концентрацию витамина В12 в сыворотке крови определяют пожилым лицам в порядке диспансеризации

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В12-дефицитные анемии разделяют на:

- приобретенные
- наследственные (врожденные)

Среди приобретенных В12-дефицитных анемий выделяют первичную форму, обусловленную наличием аутоантител к внутреннему фактору Кастла (пернициозная анемия), и вторичные, ассоциированные с одним или несколькими факторами риска развития В12 дефицита, например, наличие врожденной гемолитической анемии и строгая веганская диета. Первичная форма, обусловленная аутоиммунным характером дефицита В12, зачастую осложняет течение аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1 типа. Наследственные формы В12-дефицита описаны у детей с врожденными генетическими дефектами, приводящими к нарушению транспорта витамина В12 [3,4,8–10,16].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основные клинические проявления В12-дефицитной анемии включают постепенно нарастающую слабость, апатию, непереносимость физических нагрузок, сердцебиение, боли в сердце, диспепсические расстройства, а также - слабость в ногах и парестезии, мигрирующие боли, «онемение» конечностей и постепенную утрату чувствительности пальцев рук. Типичны - одутловатость лица и амимичность, бледно-желтушный цвет кожи, сглаженность сосочков языка («малиновый лаковый язык»). У молодых - часто раннее поседение волос. Нередко отмечается субфебрильная температура и увеличение размеров селезенки, которые зачастую приводят к диагностическим ошибкам. При отсутствии своевременной диагностики и лечения В12-дефицита развиваются нарушение поверхностной и глубокой мышечной чувствительности, снижение слуха, зрения, арефлексия, в запущенных случаях - нарушение функции тазовых органов и выраженные когнитивные нарушения. В тяжелых случаях В12 дефицита доминирует поражение

периферической нервной системы (фуникулярный миелоз): атаксия, гипорефлексия, появление патологических знаков – рефлекс Бабинского

2. Диагностика

Критерии установления диагноза: клинико-гематологической картины заболевания и наличии лабораторных критериев дефицита В-12.

Для В12-дефицитной анемии характерно сочетание гематологических нарушений с патологией желудочно-кишечного тракта и наличием симптомов поражения нервной системы.

Несмотря на значительную вариабельность клинических проявлений дефицита кобаламина, комплексный анализ анамнестических данных и клинических симптомов позволяет предположить диагноз В12- дефицитной анемии и минимизирует выбор лабораторных исследований необходимых для верификации диагноза.

2.1 Жалобы и анамнез

См. раздел «Клиническая картина»

2.2 Физикальное обследование

См. раздел «Клиническая картина»

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основными лабораторными критериями диагноза В12- дефицитной анемии являются:

- *В анализе крови:*
 - *гиперхромия, макроцитоз, анизопокилоцитоз;*
 - *гиперсегментация ядер нейтрофилов;*
 - *эритроцитопения и абсолютная ретикулоцитопения*
- *В биохимическом анализе крови:*

высокая активность ЛДГ;

** умеренное повышение свободного билирубина;*

** низкий уровень витамина В12 в крови (менее 140 пг/мл);*

** нормальный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови (более 5 нг/мл);*

** В пунктате костного мозга:*

** мегалобластический тип кроветворения;*

* наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

Дифференциальная диагностика В12 -дефицитной анемии проводится с другими видами макроцитарных анемий, ассоциированных с:

- дефицитом фолиевой кислоты;
- дефицитом витамина В₆;
- некоторыми формами латентного гемолиза, при которых макроцитоз обусловлен увеличенным содержанием ретикулоцитов в циркуляции;
- миелодиспластическими синдромами;
- апластической анемией.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию проведение общего клинического анализа крови с определением абсолютного и относительного числа ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC) для верификации диагноза

При В12 дефицитной анемии в анализе крови выявляется макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина (MCH) в эритроцитах и выраженным анизо-пойкилоцитозом. MCHC остается в пределах референтных значений. Характерными изменениями в анализе крови являются базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли и кольца Кебота в эритроцитах, наличие овалоцитов и единичных нормобластов. Абсолютное число ретикулоцитов снижено, в то время как относительное их количество может быть нормальным или повышенным. При наличии технической возможности дополнительную информацию может предоставить определение ретикулоцитарных индексов: отмечается увеличение среднего объема ретикулоцитов (макроретикулоциты), среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах и, зачастую, повышение фракции незрелых ретикулоцитов. Ранним признаком дефицита В12 является

гиперсегментация ядер нейтрофилов, иногда нейтропения. Часто наблюдается умеренная тромбоцитопения, редко - глубокая, обычно без геморрагического синдрома

Рекомендуется пациентам с подозрением на В12- дефицитную анемию проведение биохимического анализа крови, включающего определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина,

ферритина, железа сыворотки, ОЖСС, трансферрина, НТЖ, для определения функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы

Комментарии: в биохимическом анализе крови отмечается характерное, резкое увеличение активности ЛДГ и гипербилирубинемия, в начальной стадии - неконъюгированная, при тяжелой степени анемии - за счёт обеих фракций.

При В12- дефицитной анемии показатели сывороточного железа и ферритина, как правило, высокие. Однако у пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сочетание дефицита кобаламина и железа. В этих случаях типичная лабораторная картина В12- дефицитной анемии может нивелироваться, что препятствует своевременной диагностике заболевания и приводит к отсрочке назначения патогенетической терапии. В подобных случаях возрастает диагностическая значимость клинической картины, анамнеза, а также других диагностических маркеров (ММК, голотранскобаламин)

Рекомендуется пациентам с подозрением на В12- дефицитную анемию проведение исследований крови с определением концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови

Комментарии: Содержание витамина В12 в сыворотке, как правило, существенно снижено. Фолаты сыворотки - в норме или повышены, но может встречаться и сочетание дефицита обоих витаминов.

В случае нормального содержания В12 и фолатов в сыворотке крови целесообразно определение голотранскобаламина сыворотки (активный В12), содержание которого в случае В12 дефицита снижено.

Рекомендуется пациентам с подозрением на В12 дефицитную анемию и/или пациентам с глубокой макроцитарной анемией неясного генеза проведение цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) для подтверждения или исключения диагноза В12 дефицитной анемии

Комментарии: характерным диагностическим признаком В12 дефицитной анемии служит повышенная клеточность костного мозга и обилие мегалобластов, которые зачастую имеют причудливую форму ядра. Типичными морфологическими признаками являются также наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов (гранулоцитов), а также гиперсегментация ядер нейтрофилов.

Не рекомендуется пациентам с подозрением на В12- дефицитную анемию начинать лечение витамином В12 до взятия крови для проведения лабораторных исследований необходимых для верификации дефицита витамина В12

Комментарии: залогом правильной и своевременной диагностики В12- дефицитной анемии является исследование лабораторных параметров, необходимых для верификации дефицита кобаламина до назначения лечения витамином В12, в том числе в составе поливитаминных комплексов. Так как даже одна инъекция витамина В12 приводит к исчезновению диагностически значимых морфологических аномалий клеток эритроидного ряда.

- **Рекомендуется** обследование пациентов по показаниям на сифилис, ВИЧ и вирусные гепатиты для диагностики сопутствующей патологии [1,2]:
 - 1) Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
 - 2) Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови;
 - 3) Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови и Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Выявление В12-дефицитной анемии требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением или с впервые установленным диагнозом В12- дефицитной анемии проведение следующих инструментальных исследований для выяснения причины анемии и/или диагностики сопутствующей патологии [1,2]:

- эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия — для выявления патологии желудочно-кишечного тракта, как причины нарушения всасывания витамина В12;
- рентгенография или КТ органов грудной клетки для диагностики сопутствующей патологии;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы — для диагностики сопутствующей патологии.
- ЭКГ — для диагностики нарушений внутрисердечной проводимости, для измерения электрической активности сердца.
- **Комментарии:** патология щитовидной железы, в первую очередь, аутоиммунный тиреоидит, является пре- или коморбидным состоянием при В12 -дефицитной анемии или латентном дефиците витамина В12, выявленном при определении концентрации В12 в сыворотке крови.

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется пациентам с подозрением или с впервые установленным диагнозом В12-дефицитной анемии проведение осмотра врача-невролога для выявления и документации возможных неврологических нарушений, обусловленных дефицитом витамина В12

Комментарии: при обследовании пожилых пациентов следует учитывать психо-неврологические жалобы и когнитивные нарушения, которые могут предшествовать развитию анемического синдрома.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение»

*Суточная потребность в витамине В12 составляет 2,4 мкг. Большинство пациентов с дефицитом витамина В12, манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеют синдром мальабсорбции и требуют неотложного введения цианкоболамина** (витамина В12) парентерально. Отсутствие своевременной заместительной терапии может привести к развитию необратимой полиорганной недостаточности [24].*

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом В12 дефицитной анемии проведение терапии парентеральными лекарственными препаратами витамина В12 - цианокобаламин** (витамин В12) в дозе 200-400 мкг в сутки в/в или в/м, 2-4 недели

Комментарии: лишь небольшая часть (до 10%) введенного парентерально цианокобаламина** связывается с транскобаламином и усваивается клетками; излишки препарата выводятся с мочой [25]. При В12- дефицитной анемии без явных неврологических проявлений суточная доза цианокобаламина** не превышает 200-500 мкг/сутки.

В случае развития лекарственного аллергического дерматита введение В12 сочетают с преднизолоном** 0,5 мг/кг внутрь и антигистаминными препаратами. При повторных введениях препарата удастся избежать развития нежелательных аллергических реакций путем уменьшения дозы цианокобаламина** до 100-200 мг/сутки, что не снижает эффективность терапии

Длительность терапии цианокобаламином** определяется тяжестью В12 -дефицитной анемии. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианокобаламином** продолжается еще 10-14 дней с целью создания «запасов» витамина В12 в печени

3.1 Диагностика на этапе лечения

Рекомендуется пациентам с В12-дефицитной анемией проводить контроль эффективности лечения с помощью мониторинга клинических показателей, клинического анализа крови, биохимического анализа крови включающего определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина

Комментарии: признаки улучшения состояния пациента в виде уменьшения анемических симптомов появляются после первых 3-5 инъекций цианокобаламина** (витамина В12). Повышение уровня гемоглобина достигается через 7-10 дней, восстановление других гематологических показателей - через 3-5 недель. Адекватность терапии можно оценить по нормализации показателя ЛДГ, развитию ретикулоцитарного криза на 5-7 дни лечения и изменениям ретикулоцитарных индексов, которые опережают развитие ретикулоцитарного криза. После начала терапии стремительно снижается средний объем и содержание гемоглобина в ретикулоцитах, а фракция незрелых ретикулоцитов резко повышается, отражая эффективность терапии. По окончании курса лечения витамином В12 клинический анализ крови с учетом ретикулоцитов и, по-возможности, ретикулоцитарных индексов необходимо контролировать каждые 3-4 месяца. Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить положительная динамика сывороточных показателей обмена железа (снижение или

нормализация показателей ферритина и железа) и, при возможности, гомоцистеина (нормализация показателя)

3.3 Иное лечение

Рекомендуется пациентам с B12- дефицитной анемией и признаками плохой адаптации к анемии проводить оксигенотерапию и заместительные трансфузии эритроцит-содержащих компонентов крови (1-2 дозы) по индивидуальным показаниям в качестве дополнительных мер для достижения ремиссии и улучшения общего состояния пациента

Комментарии: *пациенты с мегалобластной анемией всегда плохо адаптированы к анемии, поскольку метаболические нарушения касаются не только кроветворения, но и всех органов и систем, где проявляется клеточная дистрофия (вследствие нарушения синтеза ДНК). В соответствии с этим вопрос назначения заместительной терапии эритроцит-содержащими компонентами крови решается на индивидуальной основе. Пациенты пожилого и старческого возраста зачастую требуют проведения гемокомпонентной терапии даже при умеренном снижении гемоглобина (до 75-85 г/л).*

У многих пациентов на фоне лечения витамином B12 и активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей красной крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

Диетотерапия и обезболивание не применяется.

4. Медицинская реабилитация

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с B12 дефицитной анемией нет.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение проводится с учетом возможности устранения причины дефицита B12. При невозможности устранить причину развития B12 дефицитной анемии проводятся противорецидивные курсы лечения витамином B12.

Рекомендуется пациентам из группы риска развития B12 дефицитной анемии проводить профилактические курсы #цианокобаламина** (витамин B12) по 500 мкг/сутки по 5-15 инъекций препарата на курс ежегодно

Комментарии: *к группе риска развития B12- дефицитной анемии относятся пациенты с синдромом мальабсорбции (целиакия, хронические воспалительные*

заболевания кишечника), с резекцией желудка и кишечника в анамнезе, находящиеся на программном гемодиализе, а также беременные женщины, соблюдающие вегетарианскую диету.

Рекомендуется пациентам с ремиссией В12 дефицитной анемии проводить биохимический анализ крови, включающий определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина, с частотой 1 раз в год для своевременной диагностики рецидива заболевания

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1) глубокая анемия с выраженными гипоксическими проявлениями и/или отсутствие адаптации к сниженному уровню гемоглобина (декомпенсация анемии).

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) диспансерное обследование, в том числе при первичной диагностике В12 - дефицитной анемии умеренной или тяжелой степени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) регресс симптомов декомпенсации анемии, окончание обследования с целью выявления причины развития дефицита витамина В12.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Возможные причины развития В12-дефицитной анемии

1. Нарушения всасывания витамина В12

Приобретенные формы дефицита витамина В12

Нарушение секреции гастромукопротеина (внутреннего фактора) в желудке:

- Атрофия париетальных клеток слизистой оболочки желудка (атрофические гастриты)
- Антитела к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка
- Антитела к гастромукопротеину или к комплексу гастромукопротеин + витамин В12
- Органические поражения желудка и кишечника (опухоли, распространенный полипоз), состояние после резекции желудка или кишечника
- Органические болезни тонкого кишечника (спру, илеит, болезнь Крона)

Наследственные формы дефицита витамина В12

- Дефицит «внутреннего фактора»
- Болезнь Имерслунд – Гресбека
- Дефицит и аномалии транскобаламина II

II. Повышенный расход витамина B12

- Беременность
- Избыточная кишечная флора при дивертикулезе кишечника, инвазия широкого лентеца и другие паразитозы

III. Уменьшенное потребление витамина B12

- Неполюценное питание
- Отсутствие продуктов животного происхождения

При подозрении на B12- дефицитную анемию в детской практике следует:

- обратить внимание на возможные проявления синдрома мальабсорбции;
- подробно выяснить характер питания ребенка и родителей;
- в случае обследования грудных детей - выяснить характер питания матери до и во время беременности, а также в период кормления грудью.

Дети, в питании которых недостаточно витамина B12, с большой вероятностью имеют дефицит других витаминов и микроэлементов (в том числе фолиевой кислоты, железа). Таких детей необходимо ставить на диспансерный учет, получив результаты первичного обследования.

Прогноз B12-дефицитной анемии

Ранняя диагностика B12 дефицитной анемии, своевременное начало лечения и адекватное диспансерное наблюдение после ликвидации анемии, обеспечивают благоприятный прогноз заболевания вне зависимости от возраста пациента.

У пожилых пациентов с глубокой анемией прогноз может определяться наличием и характером сопутствующих, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний. Развитие клиники фуникулярного миелоза резко ухудшает прогноз.

